

**Entwicklung einer Methode zur Prüfung
der Schleimhautverträglichkeit von Mineralwässern
durch pertubierte Einwirkung auf die
Conjunctiva des Kaninchens**

Peter Korzinek

—
1975
—

Aus dem Institut
für Medizinische Balneologie und Klimatologie
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Drexel

Entwicklung einer Methode zur Prüfung der
Schleimhautverträglichkeit von Mineralwäs-
sern durch pertubierte Einwirkung auf die
Conjunctiva des Kaninchens.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin,
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der

Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Korzinek
aus
Wolnzach-Markt

1975

Mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Drexel
Mitberichterstatter:	Dipl. Phys. Dir. Dirnagel
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	22.7.1975



INHALT

Thema: Beschreibung eines Lebens als Kind im Dritten Reich. Die Schilderung der Kindheit ist ein zentraler Bestandteil der autobiographischen Literatur. Sie ist eine Form der Selbsterzählung, die die Kindheit als eine Zeit der Unschuld und der Entdeckung darstellt. In der Kindheit wird die Welt als ein Ort der Entdeckung und der Entdeckung der eigenen Identität erlebt.

1.	Einleitung	1
1.1.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.2.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
2.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
2.1.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
2.2.	Die Kindheit im Dritten Reich	1

Meinen Eltern

1.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.1.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.2.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.3.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.4.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.5.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.6.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.7.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.8.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.9.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.10.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.11.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.12.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.13.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.14.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.15.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.16.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.17.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.18.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.19.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.20.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.21.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.22.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.23.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.24.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.25.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.26.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.27.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.28.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.29.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.30.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.31.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.32.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.33.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.34.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.35.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.36.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.37.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.38.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.39.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.40.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.41.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.42.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.43.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.44.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.45.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.46.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.47.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.48.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.49.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.50.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.51.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.52.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.53.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.54.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.55.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.56.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.57.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.58.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.59.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.60.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.61.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.62.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.63.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.64.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.65.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.66.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.67.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.68.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.69.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.70.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.71.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.72.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.73.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.74.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.75.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.76.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.77.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.78.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.79.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.80.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.81.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.82.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.83.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.84.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.85.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.86.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.87.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.88.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.89.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.90.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.91.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.92.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.93.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.94.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.95.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.96.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.97.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.98.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.99.	Die Kindheit im Dritten Reich	1
1.100.	Die Kindheit im Dritten Reich	1

INHALTSVERZEICHNIS

Thema: Entwicklung einer Methode zur Prüfung der Schleimhaut-
verträglichkeit von Mineralwässern durch pertubierte
Einwirkung auf die Conjunctiva des Kaninchens.

1.	Einleitung	1
1.1.	Definition: Conjunctiva	2
1.2.	Definition: Sole	3
2.	Fragestellung	3
2.1.	Literatur	4
2.2.	Vorversuche	5
3.	Entwicklung einer neuen Methode	7
3.1.	Narkose	7
3.2.	Sterilität	8
3.3.	Schlauchmaterial	8
3.4.	Operationsmethoden	8
3.4.1.	Methode 1	8
3.4.2.	Methode 2	9
3.4.3.	Methode 3	10
3.4.4.	Methode 4	11
3.4.5.	Methode 5	13
3.4.6.	Ergebnisse der verschiedenen Operations- methoden	14

4.	Untersuchung der Sole Rheinfeldens als Anwendungsbeispiel der Methode 3	15
4.1.	Verdünnung der Sole	15
4.2.	Einteilung der Reizstufen	15
4.3.	Objektivierung der Reizstufen (Beurteilungsmöglichkeiten)	16
	a. Entzündungstemperatur	
	b. Schwellung	
	c. Rötung	
4.3.1.	Objektivierung der Rötung durch die Photographie	17
	a. kapillarmikroskopische Aufnahmen	
	b. Makroaufnahmen	
4.4.	Versuchsanordnung	18
4.4.1.	Einspannkasten	18
4.4.2.	Infusionsbesteck	19
4.5.	Versuchsdurchführung	19
4.6.	Versuchstabellen	21
4.7.	Versuchsergebnisse	24
4.7.1.	Diapositive (Beilage: Abzüge der Dias als Papierb.)	24
5.	Diskussion	25
6.	Zusammenfassung	31
7.	Literaturangaben	32
8.	Anhang	34

Entwicklung einer Methode zur Prüfung der Schleimhautverträglichkeit von Mineralwässern durch pertubierte Einwirkung auf die Conjunctiva des Kaninchens.

Untersuchung der Sole Rheinfelden als Anwendungsbeispiel.

1. Einleitung

In der modernen Medizin, sei es nun in der Ophthalmologie, Dermatologie oder besonders auch in der Balneologie steht man immer wieder vor der Aufgabe, Flüssigkeiten auf ihre Verträglichkeit auf die Schleimhäute unseres Körpers hin zu untersuchen. So müssen in der Augenheilkunde Augentropfen oder Spülflüssigkeiten, bevor sie für den allgemeinen Gebrauch freigegeben werden können, genau untersucht werden, ob sie nicht eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen auf die Bindehaut haben.

In der Dermatologie werden Tinkturen und Lösungen verwendet, die teilweise sehr unangenehme Reizungen und Schäden an den Schleimhäuten hervorrufen können. Eine Untersuchung der Substanzen im Tierversuch ermöglicht es dem Arzt, den Patienten rechtzeitig vor solchen Nebenwirkungen zu warnen und zu bewahren. In der Balneologie geht man immer mehr vom Wannenbad auf die Therapie in Schwimmbädern über. Dabei ist wohl kaum zu vermeiden, daß Badewasser in das Auge kommt. Ist die Lösung "schlecht verträglich", so reagieren die Conjunctiven mit Rötung, Schwellung und schließlich mit einer massiven Entzündung. Aber schon eine leichte Reizung registrieren wir als äußerst unangenehm und manchmal schmerzhaft.

In Zusammenhang mit Plänen zu einer Verwendung der in Rheinfelden verfügbaren Sole für Bewegungs- und Schwimmbäder, bestand das Bedürfnis nach einer Methode, die es ermöglicht, die Schleimhautverträglichkeit einer bestimmten Verdünnung der Sole anhand der Conjunctiven des Kaninchens im Dauerversuch zu prüfen, wobei der mechanische Teil der Reizung, der

durch das Einbringen der Lösung in den Conjunctivalsack entsteht, möglichst ausgeschaltet werden soll. Kaninchen gelten nach Ansicht vieler Autoren (Draize 3, Brock 1) neben Meer-schweinchen als die am besten geeigneten Versuchstiere. Be-sonders die Conjunctiven eignen sich für Verträglichkeitsver-suche.

1.1 Definition Conjunctiva

Die Conjunctiva beim Kaninchen ist durchsichtig, feucht glän-zend und glatt. Wir unterscheiden zwischen der Conjunctiva bulbi und der Conjunctiva tarsi. Die Conjunctiva bulbi geht am Limbus in die Hornhaut des Auges über. Ihre dünnen Gefäße sind gegen den weißen Hintergrund der Sklera gut sichtbar.

Nach oben und unten bildet die Bindehaut eine sackartige Aus-stülpung, die obere und untere Übergangsfalte (Conjunctiva fornicis).

An der Lidhinterfläche ist sie mit dem Tarsusknorpel verwach-sen. Nasal liegt beim Kaninchen die Nickhaut, der beim Men-schen eine halbmondförmige Falte entspricht (Plica semiluna-ris).

Die im nasalen Lidwinkel anschließende Karunkel enthält Talg-drüsen und Lanugohaare.

Die Conjunctiva tarsi und fornicis trägt ein mehrschichtiges Zylinderepithel und enthält zahlreiche Becherzellen. Einzelne akzessorische Tränendrüsen sorgen für die nötige Feuchtigkeit der Schleimhaut. Unter dem Epithel sind zahlreiche Lymphocy-tennester, die sich bei Entzündungen vermehren.

Die Bindehaut des Bulbus ist von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel bedeckt. Beim Kaninchen ist nur die Conjunctiva tarsi gut einzusehen, so daß ich mich in der unten folgenden Versuchsbeschreibung immer auf diesen Teil der Bindehaut beziehen werde.

Bei Entzündung der Conjunctiva kommt es zur Absonderung ei-nes Sekrets, das serös, schleimig oder eitrig sein kann, und sich aus entzündlichem Transsudat, Becherzellen, abgeschild-

feren Epithelien und Tränenflüssigkeit zusammensetzt. Gelangen reizende, bzw. ätzende Flüssigkeitsspritzer in den Bindehautsack, so kann man zwischen einer primären, d.h. durch sehr starke Einwirkung des Agens entstehenden Schädigung, und einer schwächeren sekundären Schädigung unterscheiden, die dadurch entsteht, daß sich das Agens nun verdünnt durch die physiologische Tränensekretion im Conjunctivalsack gleichmäßig verteilt und somit eine generalisierte Reizung der Conjunctiva bewirkt. Der Grad der Reizung, bzw. der Gewebsschädigung wird ohne Zweifel von der Einwirkungszeit der Substanz abhängen. Bei schwach hypertonen Lösungen, wie sie verdünnte Solen darstellen, wird man nur eine sekundäre Reizwirkung beobachten können.

1.2 Definition Sole

Unter einer Sole versteht man ein kochsalzhaltiges Wasser, dessen Kochsalzgehalt mehr als 1,5% beträgt. Schwächere Lösungen nennt man Kochsalzwässer. Solen von mehr als 6% Kochsalzgehalt müssen zum Gebrauch verdünnt werden.

2. Fragestellung

Schwach hypertone Lösungen müssen, um eine genaue Aussage über eine eventuelle Reizung machen zu können, unbedingt für längere Zeit der Schleimhaut, hier speziell den Conjunctiven eines Kaninchens, appliziert werden. Hierbei besteht die Gefahr, daß der mechanische Teil der Reizung, der durch das Einbringen der Lösung in den Conjunctivalsack entsteht, so groß wird, daß eine Untersuchung einer chemisch-osmotischen Reizwirkung nicht mehr möglich ist. Bei Betrieb von Sole- und Bewegungsbädern stellt sich die Aufgabe, diejenige Konzentration bzw. Verdünnung der Sole zu ermitteln, die man gefahrlos für Bäder verwenden kann. Um derartige Versuche durchführen zu können, ist eine Methode erforderlich, die es ermöglicht, das "Wasser" möglichst reizlos, wenn nötig über mehrere Stunden, in den Conjunctivalsack einzubringen.

2.1 Literaturangaben

In der Literatur sind nur wenige Angaben über derartige Versuche zu finden (Draize 3, Brock 1). Draize geht in seiner Veröffentlichung aus dem Jahre 1944 "Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes" von einer anderen Aufgabenstellung aus. Er träufelt durch einfaches Aufhalten des Unterlides mit einer Pipette 1 ml der zu untersuchenden Substanz in den Conjunctivalsack eines Kaninchens.

Draize stützt sich in seiner Arbeit auf die Erkenntnisse von Friedenwald (6), von dem er auch die Tabelle zur subjektiven Beurteilung der Reizstufen übernommen hat. Diese Einteilung werde ich in einer etwas abgeänderten Form auch in meiner Arbeit verwenden.

Als weitere Versuchsmethode verwendet Draize den Patch-test. Hierbei werden quadratische Stückchen aus Verbandsmaterial der Haut aufgelegt, und mit Pflastern festgeklebt. Unter diese "Patches" kann das zu testende Agens gespritzt werden. Für diese Methode benötigt man aber relativ große Hautbezirke. An den Conjunctiven ist diese Methode nicht anzuwenden. Geiger (15), Gärtner (15), Hemmerich (15) und Rabanser (15) gingen nach diesem Verfahren im Humanversuch vor. (Genauere Hinweise in der Arbeit meines Kollegen Bernhard Allgayer (16). Man könnte am Auge ebenfalls dicke Verbandswickel benützen, die ständig erneuert werden müßten. Durch die Auflage des Stoffes auf die Cornea kommt es aber auf jeden Fall zu Reizerscheinungen, die in eine sekundäre Conjunctivitis übergehen können. Dadurch ergibt sich eine sichere Verfälschung des Versuchsergebnisses.

Weitere Versuche auf dem Gebiet der Hautverträglichkeit von Substanzen, wie sie z.B. in der Veröffentlichung von Schwarz und Peck (11), Sulzberger oder Landsteiner (10) und Jacobs (10) zu finden sind, sind in der Arbeit meines Kollegen Bernhard Allgayer ausführlich beschrieben.

Alle Methoden haben den Nachteil, daß sie eine zu starke Vorreizung der Conjunctiven bewirken, und somit eine Reizbeurteilung einer nicht allzu aggressiven Substanz sehr schwer, wenn nicht ganz unmöglich wird.

Auch die einfachste Methode von Draize, nämlich das Einträufeln der Substanz mit einer Pipette, eine Methode ohne mechanische Reizung der Schleimhaut, eignet sich nur für sehr stark konzentrierte Lösungen. Bei schwach hypertonen Flüssigkeiten wirkt sich die Verdünnung durch die physiologische Tränensekretion bei so geringen Mengen zu stark aus. Das längere manuelle Aufhalten des Lides zeigte sich als unmöglich, da die Tiere nicht so ruhig zu halten waren, wie es für eine sinnvolle und vor allem genaue Versuchsdurchführung nötig gewesen wäre.

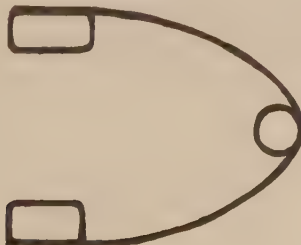
Ich versuchte, die Kaninchen während der Tropfversuche zu narkotisieren, aber es stellte sich heraus, daß die Tiere sehr unterschiedlich auf Sedativa reagieren und zu Kreislaufversagen neigen.

2.2 Vorversuch

In Vorversuchen entwickelte ich mit meinem Kollegen Bernhard Allgayer, der verschiedene andere Solen auf ihre Conjunctivalverträglichkeit hin untersuchte, einen Lidspanner, den uns der Mechaniker der Instituts, Herr Taferner, freundlicherweise genau nach unseren Angaben anfertigte.

Um eine glatte Oberfläche des Nickeldrahtes zu bekommen, wurde der Spanner verchromt. Ähnliche Spanner werden in den Kinderkliniken verwendet.

Zeichnung des Spanners in Originalgröße:



Leider erwies sich diese Methode als nicht befriedigend. Es konnte nun zwar unter Zuhilfenahme eines Infusionsbesteckes, wie es in den Kliniken verwendet wird, eine genau festgesetzte Menge einer Lösung appliziert werden, doch wehrten sich die Tiere erheblich gegen den Spanner. Die Läsionen an der Conjunctiva, hervorgerufen durch das gewaltsame Aufsperrern des Lides waren so groß, daß vor allem bei länger dauernder Anwendung nicht mit Bestimmtheit festgestellt werden konnte, ob der Reiz nun vom Spanner, oder von der Sole kam. Eine weitere Anwendung der Spanner erschien mir nicht als sinnvoll.

3. Entwicklung einer neuen Methode

So suchte ich nach einer neuen Methode, die schließlich darin bestand, daß ich einen feinen Silikonschlauch direkt in den Conjunctivalsack einsetzte, und somit durch pertubierte Infusionen die Lösung an die Conjunctiven bringen konnte, ohne daß die Kaninchen dadurch irgendwie sichtlich belästigt wurden.

Im Folgenden werde ich die verschiedenen Operationsmethoden beschreiben, die ich durchführte, um die beste, sicherste und vor allem einfachste Art zu erproben, wie der Schlauch in den Conjunctivalsack einzusetzen ist.

3.1 Narkose

Zunächst galt es aber, ein geeignetes Narkosemittel zu finden, da die Operationen nur in Vollnarkose durchzuführen waren.

Ich versuchte verschiedene, in der Veterinärmedizin gebräuchliche Anästhetika.

Bei Ketanest^R und Vetalar^R der Firma Parke-Davis, war die Narkosetiefe der einzelnen Kaninchen sehr unterschiedlich, so daß eine genaue Kontrolle der Narkose schlecht möglich war. Da Kaninchen, wie oben bereits erwähnt, leicht zum Kreislaufversagen neigen, verlor ich einige Tiere.

Ich entschied mich schließlich für Rompun^R (2%ige Lösung zur Injektion. Anwendung: intramuskulär, Dosierung: 0,15 ml je kg), der Firma Bayer-Leverkusen. Die Tiere waren damit leicht zu sedieren und nach Lokalanästhesie mit Xylocain^R 1%ig (mit ca. 3 ml Infiltrationsanästhesie s.c.) konnte ich alle Operationen ohne größere Schwierigkeiten durchführen.

3.2 Sterilität

Ich bemühte mich bei allen Operationen möglichst unter sterilen Bedingungen zu arbeiten. Das Operationsbesteck wurde in einem Trockensterilisator unter 180°C keimfrei gemacht, der Transfusionsschlauch wurde vor dem Einsetzen in den Conjunctivalsack mindestens eine 1/2 Stunde in Wasser gekocht. Die Einheilungsergebnisse konnten dadurch entschieden verbessert werden, und ich konnte zumindest mikrobielle Infektionen vermeiden.

3.3 Schlauchmaterial

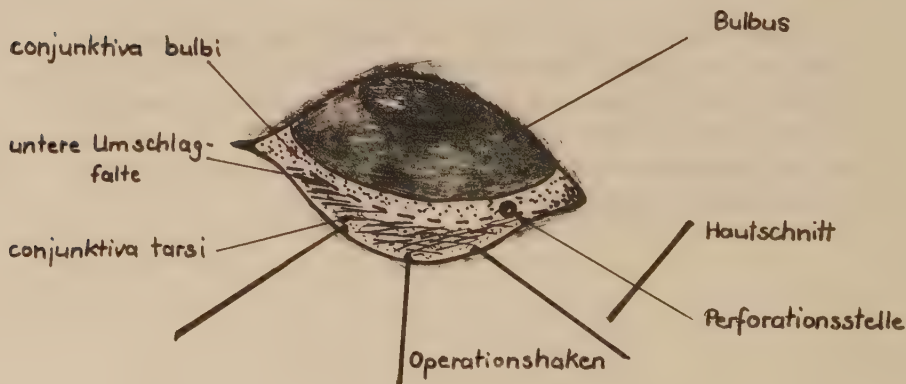
In Vorversuchen erprobte ich das am besten geeignete Schlauchmaterial. Ich entschied mich für einen Silk-Schlauch Type 812 Größe 1 ($\varnothing$ innen 0,7 mm, $\varnothing$ außen 1,0 mm).

Silikon gilt allgemein als hautverträglich. Ein weiterer Vorteil bestand darin, daß der Schlauch durch seine geringe Wandstärke sehr weich und geschmeidig war, und somit gut in den Conjunctivalsack einzusetzen war. Das Schlauchlumen reichte ebenfalls vollkommen aus, um die Testflüssigkeit an die Conjunctiven zu pumpen.

3.4 Operationsmethoden

3.4.1 Methode 1

Zeichnung: linkes Auge



Operationsbeschreibung

Hautschnitt etwa 1 cm unterhalb des unteren lateralen Lidrandes. Langsames Vorarbeiten bis an die dorsale Seite der Conjunctiva tarsi. Dabei bemühte ich mich, das Operationsfeld möglichst klein zu halten. Kurz oberhalb der unteren Umschlagfalte wird die Conjunctiva durchbohrt. Ich verwendete dazu eine Sonde und durchtrennte mit einem feinen Skalpell die Schleimhaut an der Sondenspitze. Mit einer Pinzette kann der Schlauch nun durch das so entstandene Lumen gezogen werden. Vernähen des Schnittes, wobei gleichzeitig der Schlauch eingenäht wird. Dabei ist darauf zu achten, daß man den Schlauch nicht ansticht und auch nicht zu fest zusammenschnürt. Durch eine einfache Hautnaht abermalige Befestigung kurz nach der Austrittsstelle. Mehrere Nähte in der Schläfengegend, um den Schlauch auch dort zu befestigen. Letzte Naht kurz vor dem Ohransatz.

3.4.2 Methode 2

Um das Operationsfeld zu verkleinern, verwendete ich eine Punktionsnadel Nr. 2 (Typenbezeichnung 803/20), durch deren Lumen der dünne Schlauch ähnlich wie bei einem Venenkatheder, vorgeschoben werden konnte.

Operationsbeschreibung

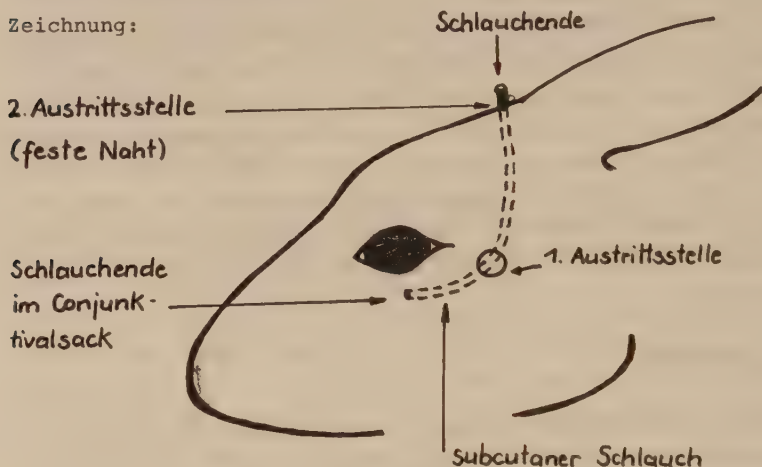
Abziehen des Unterlides mit den Fingern. Einsetzen eines Operationshakens. Einstich mit der Kanüle kurz oberhalb der unteren Umschlagfalte, weit temporal. Stichführung nach hinten oben, so daß man in der Schläfengegend die Epidermis durchbohrt. Durchziehen des Schlauches. Zurückziehen der Kanüle. Vernähen des Schlauches an der Austrittsstelle. Befestigung des Schlauches mit mehreren Nähten, letzte Naht zwischen den Ohren. Zurechtschneiden des Schlauches. Er soll etwa einen 1/2 cm in den Conjunctivalsack ragen.

3.4.3 Methode 3

Um zu verhindern, daß die Kaninchen den Schlauch selbst entfernen konnten, verlegte ich ihn nun subcutan bis zwischen die Ohransätze.

Operationsbeschreibung

Zeichnung:



Der Conjunctivalsack wird wieder mit den Fingern aufgezogen. Diesesmal verwendete ich zum Aufsperrn keinen Haken, um eventuelle Läsionen an der Conjunctiva zu vermeiden. Einstich mit der Kanüle temporal, wieder möglichst nahe der unteren Umschlagfalte. Stichführung zu Beginn am Augapfel entlang, bis man den knöchernen Rand der Orbita fühlt. Nun kann man das Lid loslassen. Abheben der Haut temporal vom Auge. Vorarbeiten mit der Kanüle bis zur ersten Austrittsstelle, etwa 2 cm hinter der Orbita. Der Schlauch wird nun durch die Nadel gezogen (Schlauchlänge ca. 15 cm). Zurückziehen der Kanüle. Wenn man richtig sticht, so kommt es zu keiner nennens-

werten Blutung. Nun sticht man mit der Kanüle zwischen den Ohren ein, und arbeitet sich subcutan bis zur ersten Austrittsstelle vor. Der Schlauch wird in die Spitze der Nadel eingeführt und durchgeschoben. Die Kanüle kann nun zurückgeschoben werden. Der Schlauch wird mit einer festen Naht an der zweiten Austrittsstelle, also zwischen den Ohren fixiert. Es ist darauf zu achten, daß man den Knoten nicht zu fest zieht, da sonst das Schlauchlumen zu sehr eingeengt wird.

Vernähen der ersten Austrittsstelle, wobei der Schlauch hier noch einmal subcutan fixiert werden kann, doch ist dies nicht unbedingt erforderlich. Mit einer Spritze wird die Durchgängigkeit des Schlauches geprüft. Nun wird der Schlauch auf die richtige Länge zugeschnitten. Hierbei ist zu beachten, daß die Haut beim Kaninchen außerordentlich gut verschieblich ist, und so die Gefahr besteht, daß man den Schlauch zu kurz abschneidet. Der Schlauch soll etwa einen $1/2$ cm in den Con-junctivalsack ragen. Es ist wichtig, daß er genau in der unteren Umschlagfalte liegt und somit durch die Augenbewegung die Conjunctiva nicht reizen kann. Dies erreicht man durch die oben beschriebene Stichführung, und indem man das richtige Schlauchmaterial verwendet.

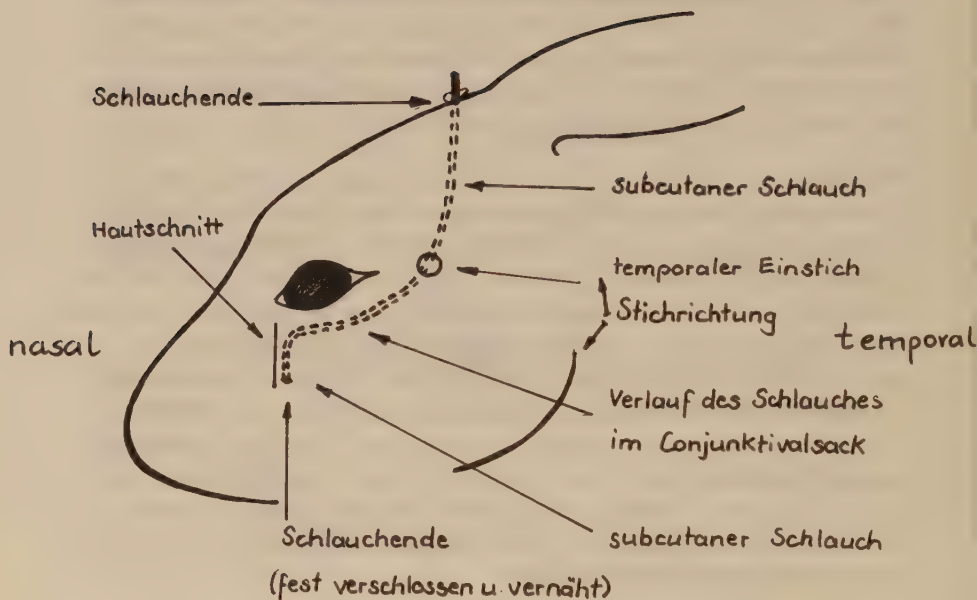
Mit einiger Übung ist die Operation leicht und schnell durchzuführen.

Auch hier genügte Rompun als Sedativum und eine Lokalanästhesie mit Xylocain.

3.4.4 Methode 4

Um das Zurückrutschen des Schlauches aus dem Conjunctivalsack zu verhindern, versuchte ich eine weitere Methode.

Zeichnung:



Operationsbeschreibung

Kleiner Hautschnitt unterhalb des Conjunktivalsackes in der Nasenbeingegegend, also medial des unteren Lidrandes. Eingehen mit der Kanüle. Vorschieben der Kanüle bis in den Conjunktivalsack und zwar so, daß man im nasalen Teil der unteren Umschlagfalte die Conjunctiva durchsticht. Durchschieben des Schlauches. Zurückziehen der Nadel. Das Ende des Schlauches wird mit einem Faden fest angebunden oder mit einem kleinen Lötkolben verschweißt. Mit einer Spritze wird geprüft, ob der

Schlauch dicht ist. Anschließend wird das Schlauchende subcutan vernäht. Vernähen des kleinen Hautschnittes.

Einstich temporal, etwa 2 cm hinter dem Auge. Vorarbeiten subcutan bis in den Conjunctivalsack. Die Conjunctiva wird nun temporal an der unteren Umschlagfalte durchstoßen. Dabei ist darauf zu achten, daß man das Auge nicht verletzt. Durchziehen des Schlauches. Zurückziehen der Kanüle. Der Schlauch verläuft nun etwa 1,5 cm durch den Tränensack. In diesem Bereich wird er mit einer feinen Nadel an mehreren Stellen perforiert.

Wie bei Methode 3 wird der Schlauch nun weiter subcutan bis zwischen die Ohreansatzstellen verlegt und dort mit einer festen Naht befestigt. Mit einer Spritze wird die Durchlässigkeit geprüft. Es ist wichtig, daß die Perforationen groß genug sind. Man hält dabei mit den Fingern den Tränensack auf und kann dabei sehr gut sehen, wie die Flüssigkeit aus den Löchern spritzt. Als Durchspülflüssigkeit verwendete ich Visadron, das zugleich antiphlogistisch wirkte.

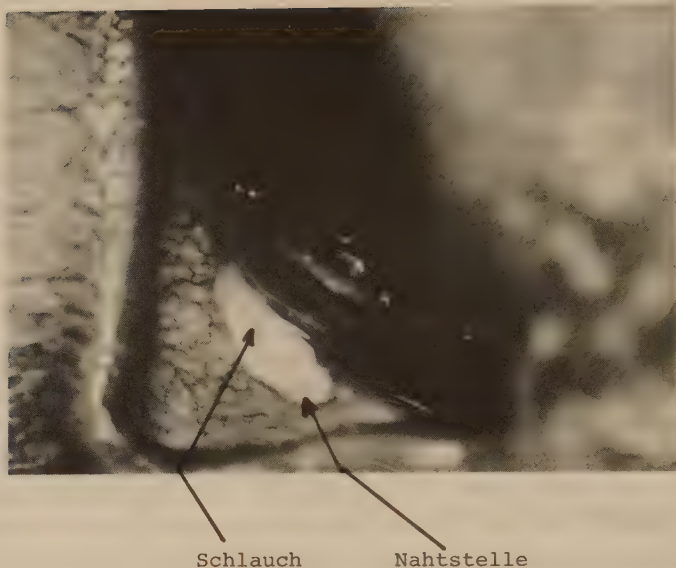
Der Vorteil der Methode besteht darin, daß es für die Kaninchen absolut unmöglich ist, den Schlauch selbst zu entfernen. Selbst wenn die Naht zwischen den Ohren nicht hält, kann der Schlauch nicht herausgezogen werden.

3.4.5 Methode 5

Diese Methode ist ähnlich wie Methode 3, doch wird hier das Schlauchende direkt im Tränensack vernäht.

Operationsbeschreibung

Der Schlauch wird wie bei der Methode 3 in den Conjunctivalsack eingesetzt. Bevor der Schlauch aber an der Austrittsstelle zwischen den Ohren festgenäht wird, wird das andere Ende an der Umschlagfalte mit der Schleimhaut vernäht. Dazu ist eine sehr feine Nadel nötig, da sonst die Verletzungen an der Conjunctiva groß sind und die Gefahr besteht, daß das Auge verletzt wird (siehe Abb. Seite 14).



3.4.6 Ergebnisse der verschiedenen Operationsmethoden

Es zeigte sich, daß die Methode 3 die meisten Vorzüge hatte. In der unten folgenden Diskussion werde ich genauer erklären, wie ich zu diesem Ergebnis kam.

Kurz zusammengefaßt, war die Operation schnell und ohne grösseren Aufwand durchzuführen. Die Versagerquote war bei dieser Methode am geringsten. Die Hasen gewöhnten sich gut an den Schlauch und es waren keine sichtlichen Veränderungen in ihrem sonstigen Verhalten zu bemerken. Offensichtlich störte sie der Schlauch in keiner Weise.

Sofort nach Beendigung der Operation konnte mit den Perfusionsversuchen begonnen werden. Normalerweise wartete ich aber 3-4 Tage, um eventuelle Operationsfehler rechtzeitig erkennen zu können, so daß meine Versuchsreihe dadurch nicht beeinträchtigt wurde. Löste sich während der Versuchstage ein Schlauch, so war es einfach, das Tier nachzuoperieren.

4. Untersuchung der Sole Rheinfelden als kurzes Anwendungs- beispiel der Methode 3

4.1 Verdünnung der Sole

Ich entschied mich für eine 3%ige Verdünnung der Sole, da in der Hydrotherapie normalerweise 2-3%ige Lösungen verwendet werden.

Es war zu erwarten, daß die Lösung keinen oder nur einen geringen Reiz der Conjunctiven verursachen würde.

Zusammensetzung der Sole:

Rohsole:

Calcium	1.60	g/l
Magnesium	0.093	g/l
Natrium	121.8	g/l
Chlorid	190.8	g/l
Sulfat	3.99	g/l
	318.28	g/l

pH-Wert 6.3

4.2 Einteilung der Reizstufen nach Friedenwald

Die Reizung habe ich in Anlehnung an die bereits zitierte Veröffentlichung von Draize, der die Erkenntnis von Friedenwald verwendete, in folgende 5 Stadien eingeteilt:

0 = Normale Konsistenz, normale Durchblutung der Conjunctiven

1 = Gefäße der Conjunctiva leicht übernormal durchblutet

2 = Gefäße deutlich übernormal durchblutet, Kapillarneubildung, insgesamt Eindruck einer Entzündung

3 = tiefes Karmesinrot, diffuse verstreute Kapillarneubildung, Lidödem, Sekretabsonderung.

4 = Massive Entzündung, Fleischrot, einzelne Gefäße nicht mehr unterscheidbar, starke Sekretabsonderung, Auge geschwollen

Diese Skala soll später die Aufstellung von übersichtlichen Versuchstabellen ermöglichen.

4.3 Objektivierung der Reizstufe

Zunächst galt es nach einer Methode zu suchen, die es ermöglichte, meine Versuchsergebnisse zu objektivieren.

Die halbquantitative Auswertung nach Jung und Mitarbeitern, wie sie bei Brock (1) erwähnt wird, erschien mir als nicht geeignet, da die Maßzahlen mit denen Jung (9) die Reizstufen belegt, alleine seiner subjektiven Beurteilung unterliegen. Eine eindrucksmäßige Beurteilung der Reizstufe kann nicht als objektive Aussage geltend gemacht werden.

Eine wesentlich objektivere Reizbeurteilung erarbeiteten Küchle (9) und Jung (9).

Die Reizbeurteilung kann nach 3 Gesichtspunkten erfolgen:

- a. Entzündungstemperatur
- b. Schwellung
- c. Rötung

a. Nach Brock (1), der ähnliche Versuche an der Conjunctiva durchführte, ist es nicht ergiebig, die Entzündungstemperatur als Kriterium für eine Reizbeurteilung heranzuziehen. Erstens ist es schwierig, die Entzündungstemperatur zu messen (die Temperaturfühler müssen sehr klein sein und genau an der richtigen Stelle liegen), zweitens sind die Temperaturdifferenzen so minimal und unterliegen einer so großen Streubreite, daß ein genauer Vergleich nicht möglich ist. Ferner sind dabei viele Fehlerquellen zu berücksichtigen, wie z.B. die unterschiedliche Körpertemperatur bzw. Kerntemperatur, oder die physiologischen Temperaturschwankungen während des Tages.

b. Die Schwellung, bzw. Liddicke ist ebenfalls nach Brock nur sehr ungenau zu messen. Kühle und Löser entwickelten dafür ein Gerät, das aber große Fehlerquellen hatte. Ferner ist bei schwach hypertonen Lösungen der Reiz und damit die Schwellung so gering, daß keine verwertbaren Versuchsergebnisse zu erwarten sind.

c. Die Beurteilung der Rötung schien mir das beste Kriterium für den Grad der Reizung zu sein. Selbst eine schwache Reizung bewirkt eine Rötung der Schleimhaut bzw. eine Con-junctivale Injektion und ist somit sichtbar.

4.3.1 Photographie

Zur weiteren Objektivierung der Rötung entschied ich mich für die Photographie. Zur Darstellung der Rottöne verwendete ich einen CT - 18 - Umkehrfilm der Firma Agfa-Gavaert. Diese Filme hätten photometrisch ausgewertet werden können, doch erschien mir das bei meinem kurzen Anwendungsbeispiel nicht als erforderlich.

Es standen zwei Aufnahmemethoden zur Auswahl:

- a. Kapillarmikroskopie
- b. Makroaufnahmen

a. Kapillarmikroskopie

In der Lupenvergrößerung war zwar bei stärker reizenden Substanzen die Kapillarneubildung sehr schön zu sehen, doch zeigte es sich für mich als undurchführbar immer den gleichen Bildausschnitt einzustellen. Somit waren vergleichende Aufnahmen unmöglich.

Weitere Nachteile der Kapillarmikroskopie waren:

1. Lichtreflexe konnten wegen der ständig feuchten Schleimhaut kaum ausgeschaltet werden.
2. Es waren nur Auflichtaufnahmen möglich.

3. Da die Gefäße in verschiedenen Ebenen liegen, mußte ich mit großer Tiefenschärfe arbeiten.

b. Makroaufnahmen (Exakta mit Balgengerät)

Es erschien mir sinnvoller, eine Kleinbildkamera mit Balgengerät zu verwenden. Der Vorteil bestand darin, daß es nun möglich war, vergleichende Aufnahmen zu machen. Das Tier war während der Aufnahme in einem Kasten fixiert, das Aufziehen des Conjunctivalsackes erfolgte mit der Hand. Das Kaninchen war so leicht in eine günstige Aufnahmeposition zu bringen.

Aufnahmebedingungen:

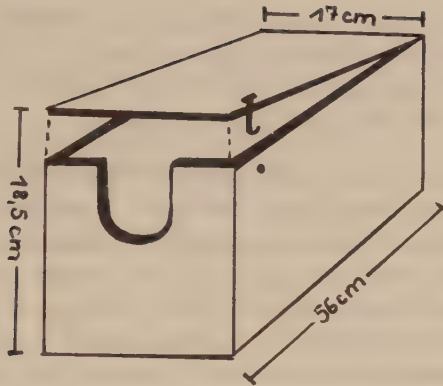
- Arbeitsabstand etwa 15 cm
- 2 Blitzlampen im Abstand von ungefähr 30 cm
- Einfallswinkel 45°
- Leitzahl des Blitzgerätes: 44 (für 17/10 Din Film)
- Objektiv: 1 : 4,5/60 Novoflex Staible Katagon
- Blende 8-11
- Belichtungszeit 1/30 sek.
- Stativ mit einem in alle Richtungen drehbaren Kopf

4.4 Versuchsanordnung

4.4.1 Einspannkasten

Während der Versuche wurden die Kaninchen in einen speziell dafür angefertigten Kasten gesetzt, der nur den Kopf des Tieres freiließe. Dabei bewährten sich Holzkästen. Bei den von mir vorher versuchsweise verwendeten Plastikkästen war die Verletzungsgefahr für die Tiere sehr groß. Sämtliche Kästen mußten gepolstert werden.

Zeichnung:



4.4.2 Infusionsbesteck

An den Schläuchen zwischen den Ohren der Tiere konnte nun bequem ein normales Infusionsbesteck, wie es in den Kliniken verwendet wird, angeschlossen werden. Durch die Höhe der Flasche konnte der Druck und damit die Tropfengeschwindigkeit reguliert werden.

Es bewährte sich auch eine Infusionspumpe, die stufenlos zu regulieren war.

Mit einer gewöhnlichen Spritze war es schwierig, die Versuche durchzuführen, da die Gefahr bestand, daß die Flüssigkeit zu schnell appliziert wurde, und somit durch die einschießende Lösung eine mechanische Reizung der Conjunctiva bewirkt wurde.

4.5 Versuchsdurchführung

Leerwert: physiologische Kochsalzlösung

Testlösung: Sole Rheinfelden in 3%iger Verdünnung = 3% Salzgehalt.

- Schlauch: Silk-Schlauch Type 812/20 Größe 1
- 8 Hasen nach Methode 3 operiert

- Applizierte Menge: etwa 20 Tropfen pro Minute
- Einwirkungszeit: 5 Min/ 15 Min/ 30 Min
- Reizbeurteilung: nach 15 Min/ 1 Std/ 24 Std
- Temperatur der Reizflüssigkeit: 25°C

Bei den Versuchen achtete ich darauf, daß die Testlösung stets eine konstante Temperatur von 25°C hatte. Zu kalt eingeführte Flüssigkeiten bewirken einen Kältereiz, da die Temperatur des Lides und des inneren Conjunctivalsackes nur etwa 2 Grad C unter der Kerntemperatur liegt. Der unangenehme Kältereiz, den Augentropfen verursachen, ist uns allen bekannt.

Alle 8 Versuchstiere wurden zunächst mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Diese Versuchsreihen sollten mir eine Ausgangsbasis für die spätere Beurteilung der eigentlichen Testlösung schaffen. Physiologische Kochsalzlösung erwies sich als noch verträglicher als destilliertes Wasser. Der Grund dafür dürfte wohl in der osmotischen Ähnlichkeit von physiologischer Kochsalzlösung mit der Gewebsflüssigkeit liegen.

Als nächstes untersuchte ich nun die Sole Rheinfeldens. Ich verwendete wieder die selben Hasen, die ich auch bei der Leerwertbestimmung hatte. Bei größer angelegten Versuchsreihen wäre unbedingt der Rechts-Linksversuch zu empfehlen, da er ein schnelleres Durchziehen der Versuche ermöglicht.

4.6 Versuchstabelle

0,1,2 = Reizstufe (s.S. 28)

1. Linkes Auge physiologische Kochsalzlösung

5 Min / 20 Tropfen pro Minute

Hase	15 Min	1 Std.	24 Std.
A	0	0	0
B	0	0	0
C	0	0	0
D	0	0	0
E	0	0	0
F	0	0	0
G	0	0	0
H	0	0	0

2. Linkes Auge physiologische Kochsalzlösung

15 Min / 20 Tropfen pro Minute

Hase	15 Min	1 Std.	24 Std.
A	0	0	0
B	1	0	0
C	0	0	0
D	1	1	0
E	1	1	0
F	0	0	0
G	1	1	0
H	1	0	0

3. Linkes Auge physiologische Kochsalzlösung

30 Min. / 20 Tropfen pro Minute

Hase	15 Min	1 Std.	24 Std.
A	1	1	0
B	1	0	0
C	1	1	0
D	1	1	0
E	1	1	0
F	1	1	0
G	1	0	0
H	1	1	0

4. Linkes Auge Rheinfelder Sole

5 Min. / 20 Tropfen pro Min.

Hase	15 Min.	1 Std.	24 Std.
A	0	0	0
B	0	1	0
C	1	0	0
D	1	0	0
E	1	1	0
F	1	0	0
G	0	0	0
H	1	0	0

5. Linkes Auge Rheinfelder Sole
15 Min. / 20 Tropfen pro Minute

Hase	15 Min.	1 Std.	24 Std.
A	1	0	0
B	1	1	0
C	1	1	0
D	1	1	0
E	1	0	0
F	1	1	1
G	1	2	1
H	1	0	0

6. Linkes Auge Rheinfelder Sole
30 Min. / 20 Tropfen pro Minute

Hase	15 Min.	1 Std.	24 Std.
A	1	1	1
B	1	1	0
C	1	1	0
D	1	2	1
E	1	1	0
F	1	2	1
G	2	2	2
H	1	1	0

Um meine Versuchsergebnisse kurz und übersichtlich wiedergeben zu können, habe ich aus den jeweiligen Tabellen einen Reizindex (RI) gebildet.

$$\text{RI} = \frac{\text{Summe der Reizstufen nach einer bestimmten Zeit}}{\text{Anzahl der Tiere}}$$

Tabelle 1

Linkes Auge physiologische Kochsalzlösung
 5 Min. / 20 Tropfen pro Min.
 nach 15 Min. RI = 0,00
 nach 1 Std. RI = 0,00
 nach 24 Std. RI = 0,00

Tabelle 2

Linkes Auge physiologische Kochsalzlösung
 15 Min. / 20 Tropfen pro Min.
 nach 15 Min. RI = 0,625
 nach 1 Std. RI = 0,375
 nach 24 Std. RI = 0,00

Tabelle 3

Linkes Auge physiologische Kochsalzlösung
 30 Min. / 20 Tropfen pro Min.
 nach 15 Min. RI = 1,0
 nach 1 Std. RI = 0,75
 nach 24 Std. RI = 0,00

Tabelle 4

Linkes Auge Rheinfelder Sole
 5 Min. / 20 Tropfen pro Min.
 nach 15 Min. RI = 0,625
 nach 1 Std. RI = 0,25
 nach 24 Std. RI = 0,00

Tabelle 5

Linkes Auge Rheinfelder Sole

15 Min. / 20 Tropfen pro Min.

nach 15 Min. RI = 1,00

nach 1 Std. RI = 0,75

nach 24 Std. RI = 0,25

Tabelle 6

Linkes Auge Rheinfelder Sole

30 Min. / 20 Tropfen pro Min.

nach 15 Min. RI = 1,125

nach 1 Std. RI = 1,375

nach 24 Std. RI = 0,625

4.7 Versuchsergebnisse

Vor allem in länger dauernden Versuchen zeigte es sich, daß die 3%ige Rheinfelder Soleverdünnung im Vergleich zur physiologischen Kochsalzlösung doch eine sichtbare conjunctivale Injektion hervorrief. Allerdings stellte ich fest, daß die Reaktionen an den Conjunctiven bei den einzelnen Kaninchen sehr unterschiedlich waren und einer großen Streubreite unterlagen.

Um eine genaue Aussage über den Reizungsgrad einer Flüssigkeit machen zu können, sind unbedingt größer angelegte Versuchsreihen nötig, was die Aufgabe meines Kollegen, Herrn Schmidt sein wird. Ich habe durch die kurze Untersuchung der Sole lediglich gezeigt, daß die Methode problemlos anzuwenden ist, und daß man zu guten Versuchsergebnissen kommen kann.

4.7.1 Aufnahmen, die die Versuchsergebnisse in Beispielen photographisch festhalten, bringe ich in Form von Farbkopien am Ende meiner Arbeit. Die Diapositive sind im Institut für Med. Balneologie und Klimatologie der Universität München hinterlegt.

5. Diskussion

Einfache Tropfversuche waren bei der Untersuchung der starken Verdünnung der Rheinfelder Sole nicht möglich, da bei so schwach hypertonen Lösungen unbedingt eine längere Applikation erforderlich ist, um einen eventuellen Reiz beurteilen zu können. Um anhand der Conjunctiva eine Aussage über eine schleimhautverträgliche Konzentration der Sole machen zu können, eine Verdünnung, die unbedenklich für den Badebetrieb freigegeben werden kann, ist eine Methode erforderlich, die es ermöglicht, die Schleimhaut für längere Zeit dem Einwirken der Flüssigkeit auszusetzen, ohne daß dadurch ein mechanischer bzw. physikalischer Reiz entsteht.

Der Patch-Test nach Schwarz und Peck (9), wie er in der Veröffentlichung von Draize beschrieben ist, ist am Auge undurchführbar, da durch die aufgelegten Binden an der Cornea und am Bulbus ein Reiz entsteht, der vor allem bei längerer Anwendung zu einer Conjunctivitis führt. Ferner müßten bei einer so schwach hypertonen Lösung, wie sie die Rheinfelder Soleverdünnung darstellt, die Wickel ständig erneuert werden. Derartige Teste sind nur an der normalen Haut möglich. E.Hemmerich verwendet in ihrer Arbeit diese Methode.

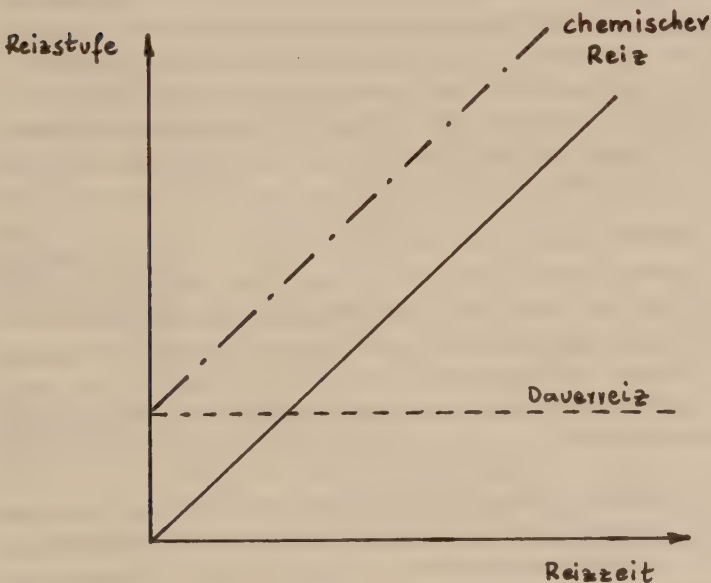
Auch alle anderen in der Literaturangabe am Anfang meiner Arbeit erwähnten Methoden erwiesen sich für Reizversuche an der Conjunctiva als ungeeignet. Die Unzulänglichkeit der Lidspannermethode zeigte sich schon nach wenigen Versuchstagen. Das gewaltsame Aufsperrern der Augenlider war für die Tiere so schmerzhaft, daß sie so unruhig wurden, daß nach mehrfacher Anwendung der Spanner die Versuche nur noch unter Narkose hätten durchgeführt werden können. Ferner waren die Läsionen an den Conjunctiven, hervorgerufen durch den Druck der Spanner so groß, daß eine Versuchsdurchführung nicht mehr sinnvoll war. Die Conjunctiven heilten schlecht ab, und es blieben Narben und Schorfstellen zurück, so daß die Tiere für weitere Versuche nicht mehr verwendet werden konnten. Bei der Entwicklung meiner Methode ging ich von der Vorstellung aus,

den mechanischen Teil der Reizung klein zu halten, wenn möglich ganz auszuschalten, um somit eine Flüssigkeit optimal auf ihre chemische Reizwirkung hin untersuchen zu können.

Da nicht anzunehmen war, daß es mir gelingen würde, die mechanische Reizung der Conjunctiven, die durch das Einbringen der Flüssigkeit in den Conjunctivalsack entsteht, vollständig auszuschließen, versuchte ich sie in einen Dauerreiz umzuwandeln.

Ein Schlauch, der ständig, also auch während der versuchsfreien Tage in den Conjunctivalsack eingepflanzt war, mußte diese Forderung erfüllen. Der Reiz, den dieser Schlauch über Tage hin auf die Conjunctiven ausübte, war immer konstant, so daß lediglich die Ausgangsbasis für die spätere chemische Reizbeurteilung der Flüssigkeit hochgeschoben wurde.

Zeichnung:



Es zeigte sich, daß der Reiz des Schlauches, wenn er richtig in den Conjunctivalsack eingesetzt war, d.h. wenn er in der unteren Umschlagfalte lag, die Reizschwelle nicht überschritt und somit keine sichtbare Reaktion der Schleimhäute hervorrief. Auf eine histologische Gewebsuntersuchung verzichtete ich, da die Tiere hierfür hätten abgetötet werden müssen, und ich mir hiervon keine grundlegend anderen Ergebnisse erwartete.

Im Folgenden werden ich nun die Vor- und Nachteile der verschiedenen Operationsmethoden beschreiben und näher darauf eingehen, warum ich mich schließlich für die Methode 3 entschied.

Bei der Methode 1 waren große Läsionen im Bereich der Conjunctiven unvermeidbar. Es kam zu starken Lidödemen. Die Operationswunde heilte nur sehr langsam ab und ich mußte lange Zeit warten, bis ich mit den Soleinfusionen beginnen konnte. Wohl infolge der Schmerzen, die ihnen die Wunde verursachte, wurden die Kaninchen sehr unruhig und durch heftiges Schlagen mit den Vorderpfoten lockerte sich häufig der Schlauch, so daß die Versagerquote bei dieser Methode groß war. Die Tiere während der ganzen Versuchstage an den Pfoten zu fesseln, wäre eine unnötige Tierquälerei gewesen, und so kam ich von dieser Methode ab.

Bei der Methode 2 war die Operation nun mit Hilfe der Lumbalpunktionsnadel einfach und ohne größere Verletzungen der Conjunctiven durchzuführen, die Versagerquote bei dieser Methode war jedoch genau so hoch wie bei der Methode 1, da ich den Schlauch wieder nur oberflächlich vernähte, und ihn die Kaninchen durch Schlagen und Reiben mit den Vorderpfoten wieder entfernen konnten.

Bei der Methode 3 verlegte ich den Schlauch subcutan bis zwischen den Ohransatz und hatte damit die besten Operationserfolge. Die Versagerquote war bei dieser Methode sehr gering und bestand nur darin, daß sich die Naht an der Austrittsstel-

le lockerte, oder daß der Schlauch zu kurz abgeschnitten worden war, so daß er aus dem Conjunctivalsack unter die Subcutis zurückkrutschen konnte. Die Testflüssigkeit gelangte dann zwar in den meisten Fällen noch in den Conjunctivalsack, doch war eine quantitative Versuchsdurchführung nicht mehr möglich, da die Lösung auch unter die Haut verteilt wurde. Durch sauberes und genaues Arbeiten waren diese Mißerfolge aber auf ein Minimum zu reduzieren.

Ein weiteren Vorteil der Methode bestand darin, daß sie mit einiger Übung sehr einfach und schnell durchzuführen war, und sofort nach Beendigung der Operation mit der Versuchsdurchführung begonnen werden konnte.

In der Methode 4 versuchte ich das Zurückkrutschen des Schlauches aus dem Conjunctivalsack unmöglich zu machen. Es handelte sich hierbei aber um eine relativ große Operation, die teilweise schwierig durchzuführen war.

Es war nicht ganz einfach, den Schlauch so einzunähen, daß er nur im Bereich des Conjunctivalsackes für die Flüssigkeit durchlässig war. War dies nicht der Fall, so kam es während der Versuchsdurchführung zu starken Lidödemem oder zu Infektionen im Augenbereich. Ferner ist beim Kaninchen die nasale Gesichtshälfte sehr gut durchblutet. So konnten während der Operation stärkere Blutungen auftreten. Häufig kam es postoperativ zu starken Lidschwellungen und Hämatomen im Augenbereich.

Es dauerte im Durchschnitt etwa 10 Tage, bis der Schlauch eingehellt war und mit den Versuchen begonnen werden konnte.

Eine weitere Komplikation bei der Versuchsdurchführung war, daß man unbedingt einen gewissen Druck aufwenden mußte, um die Flüssigkeit in den Conjunctivalsack zu pressen. Die Versuchsdurchführung mit einem normalen Infusionsbesteck war also nicht möglich und ich mußte hier eine Infusionspumpe verwenden.

Der Vorteil der Methode bestand darin, daß es nun absolut unmöglich war, daß der Schlauch aus dem Conjunctivalsack zurückschlutschen konnte.

Um Hämatome und Ödeme im Augenbereich zu vermeiden, versuchte ich bei der Methode 5 den Schlauch direkt im Conjunctivalsack, an der unteren Umschlagfalte zu vernähen bzw. zu fixieren. Die Tiere mußten bei dieser Operation in sehr tiefer Narkose sein, da das geringste Zucken den Operationserfolg in Frage stellte und der Bulbus oculi sehr leicht zu verletzen war. Durch den direkt mit der Bindehaut vernähten Schlauch entstand jedoch ein ständiger Zug, der wiederum zu einer Reizung führte.

So eignete sich meiner Meinung nach Methode 3 am besten für eine exakte Untersuchung der Sole. Ich operierte insgesamt (nach Methode 1 mit 5) etwa 50 Hasen, wobei ich Tiere, die bereits eine Operation hinter sich hatten, nach Abheilen des Conjunctivalsackes wieder verwendete. Makroskopische Veränderungen an den Conjunctiven gingen während der Abheilungszeit vollständig zurück.

Nach Methode 3 operierte ich 30 Hasen, wobei, wie bereits erwähnt, die Versagerquote sehr gering war. Leukocytenpfropfen, die sich häufig um das Schlauchende herum ansammelten, konnten mit einer Pinzette entfernt werden und nach kurzem Durchspülen mit Visadron war das Tier versuchsbereit.

Normalerweise entfernte ich den Schlauch nach 14 Tagen, ließ die Wunde abheilen und operierte das Tier dann wieder.

Es zeigte sich, daß die Kaninchen unterschiedlich auf die Sole reagierten, und daß größer angelegte Versuchsreihen nötig sind, um eine genaue Aussage über den Reizungsgrad einer Lösung machen zu können. Albinos reagieren eher und empfindlicher auf einen Reiz als normal pigmentierte Hasen.

Somit trat die Untersuchung der Sole bei meiner Arbeit in den Hintergrund und ich beschränkte mich lediglich darauf, ein kurzes Anwendungsbeispiel der von mir entwickelten Methode zu geben.

6. Zusammenfassung

1. Beim Betrieb von Sole-Bewegungsbädern stellt sich die Aufgabe, diejenige Verdünnung der verfügbaren Sole zu ermitteln, die man gefahrlos für den Badebetrieb freigeben, bzw. verwenden kann.
2. Die Verträglichkeitsversuche führte ich an den Conjunctiven des Kaninchens durch, das neben dem Meerschweinchen das meistverwendete Testtier darstellt.
3. In der Literatur war keine Methode zu finden, die es ermöglicht hätte, die Flüssigkeit über längere Zeit hin ohne starken mechanischen Reiz in den Conjunctivalsack zu applizieren.
4. So entwickelte ich durch vergleichende Testung verschiedener Applikations- und Operationsmöglichkeiten eine eigene Methode. Sie bestand darin, daß ich einen feinen Silikonschlauch direkt in die untere Umschlagfalte des Conjunctivalsackes einsetzte. Mit Hilfe eines Infusionsbesteckes konnte ich nun die zu untersuchende Flüssigkeit (Sole) direkt an die Conjunctiven applizieren und so die Reizwirkung über längere Zeit hin beurteilen.
5. In einem Anwendungsbeispiel der Methode zeigte es sich, daß sie sich im Dauerversuch gut bewährte und daß man zu quantitativ auswertbaren Versuchsergebnissen kommen kann.
6. Die 3%ige Soleverdünnung, die ich untersuchte, ergab erst nach längerer Verabreichung einen sichtbaren Reiz der Conjunctiven. Um eine genaue Aussage über die Stärke der Conjunctivitis machen zu können, sind jedoch größer angelegte Versuchsreihen nötig.

7. Literaturangaben

1. Brock, N.,
Kottmeier, J.,
Lorenz D.Veigel H.: - Zur Frage der antiphlogistischen
Wirkung von Azulenen im Tierversuch -
Archiv für exper. Pathologie und
Pharmakologie
233.bd.5.Heft, S.450-464 1954

2. Davis M.J. and
Lawler, J.C.: - The capillary circulation of the
skin, some normal and pathological
findings -
Arch.Derm.77 S.690-703 1958

3. Draize, J.H.
und Woodard, G.: - Methods for the study of irrita-
tion and toxicity of substances
applied topically to the skin and
mucous membranes -
J.of Pharmacology and Exp.
Therapeutics 82, S.377-390 1944

4. Engelking, E.
und Leydecker, W.: - Grundriß der Augenheilkunde -
Springerverlag - Berlin S.60-74 1972

5. Fischer, E.: - Diss. Göttingen 1954

6. Friedenwald, J.S.,
Hughes, W.F.jr.,
Herrmann, M.: - Methodes of evaluation of skin re-
aktions -
Archives of Ophthalmology,31 S.279
1944

7. Frimer, M.: - Entzündungsstoffe -
Dtsch.med.Wochenschrift 91
S.33-39 1966

8. Honnegger, D.
und Schäfer, W.: - Kapillarmikroskopie an der Binde-
haut -
Med.Mschr.S.61-62 2/1969

9. Kühle, H.J.
und Loeser, A.: - Messungen von Lidödemen -
Zentralblatt exper.Medizin
S.117, 369 1951

8. Anhang

Die Diapositive der folgenden Bildbeispiele sind im Institut für Med. Balneologie und Klimatologie der Universität München hinterlegt.

Bild 1

Reizstufe 0

Normale Konsistenz und normale Durchblutung der Conjunctiva.
Gefäßzeichnung normal.

Der Schlauch ist durch das Abziehen des Unterlides etwas aus der unteren Umschlagfalte gerutscht und so gut sichtbar.

Aufnahmetechnik: Blende 8, Belichtungszeit 1/30 sek.

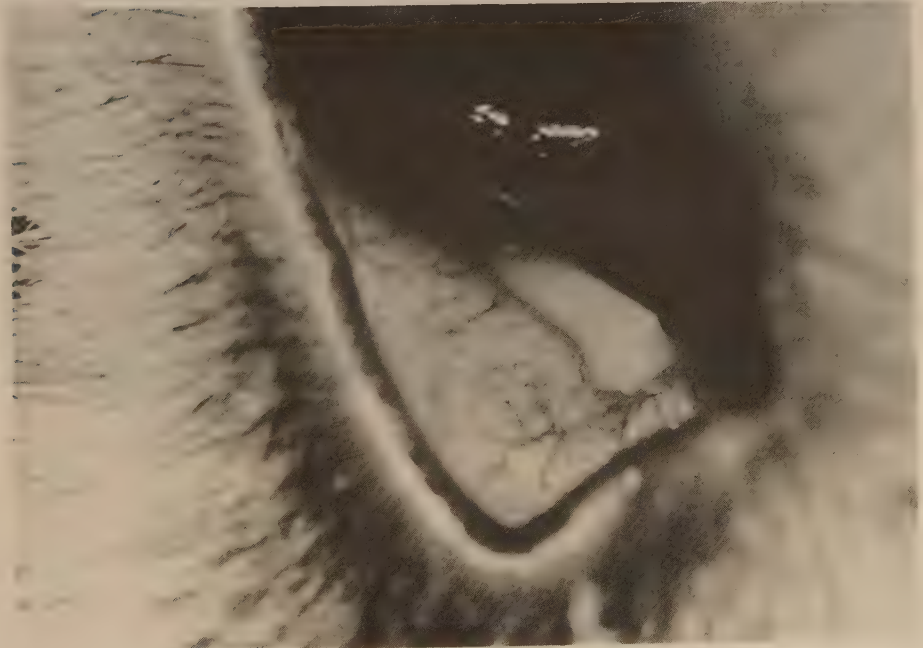


Bild 2

Reizstufe 1

Gefäße der Conjunctiva etwas über normal durchblutet.
Conjunctiva erscheint gerötet.

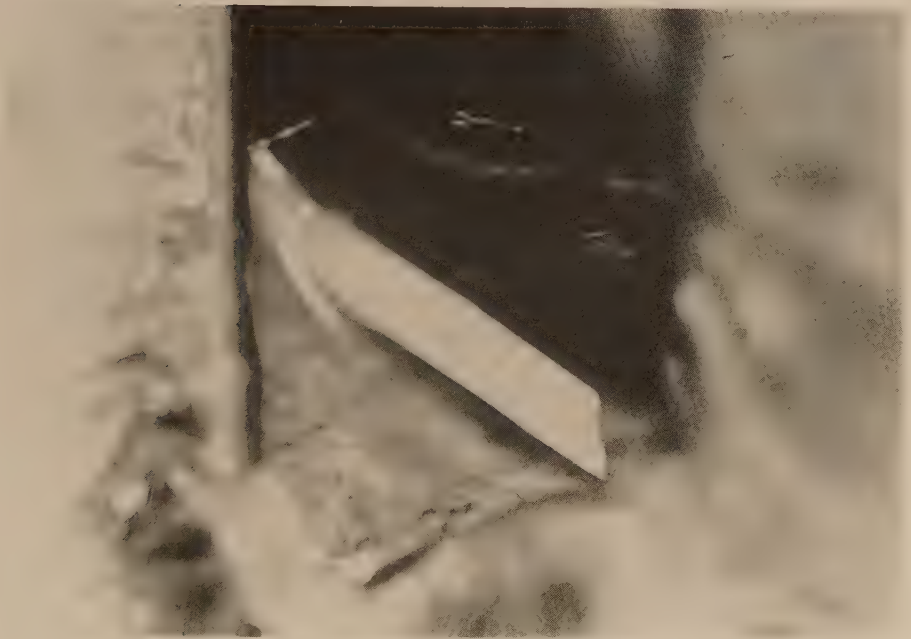
Aufnahmetechnik: Blende 8, Belichtungszeit 1/30 sek.



Bild 3

Reizstufe 1

Reizung der Conjunctiva wie in Bild 2. Der Schlauch ist hier jedoch durch Drücken und Verschieben der oberen Kopfhaut in den Conjunctivalsack weiter vorgerutscht und so gut sichtbar. Aufnahmetechnik: Blende 8, Belichtungszeit 1/30 sek.



Für die Überlassung des Themas danke ich den Herren
Prof. Dr. Drexel und Diplom-Physiker Dirnagel.

Letzterem danke ich besonders für die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Ferner danke ich Herrn Schlier und Herrn Taferner für die Hilfe beim Aufbau der Versuchsanordnung.

Lebenslauf

Peter Korzinek

geboren am	30.7.1949 in Wolnzach-Markt
Eltern	Hans Korzinek, Kaufmann Therese Korzinek, geb. Buchenrieder
Schulen	1955-1960 Volksschule Wolnzach 1960-1969 Descartes-Gymnasium in Neuburg/Donau
Abitur	Sommer 1969
Universität	Freie Universität Berlin 1969-1972 Technische Universität München 1972-1975
Staatsexamen	1975

